

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KESIMPTA (OFATUMUMAB)

Kesimpta é indicado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

28/01/2022

Kesimpta (Ofatumumab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 28/01/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Ofatumumab

Nome do medicamento: Kesimpta

Apresentação: Caneta pré-cheia, 1 unidade – 0,4 ml, solução injetável em caneta pré-cheia, 20 mg/0.4 ml, n.º de registo 5814421

Titular da AIM: Novartis Europharm Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Kesimpta é indicado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Kesimpta (Ofatumumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas

Concluiu-se que, na subpopulação 1, existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável de ofatumumab em comparação interferão beta, acetato de glatirâmero, teriflunomida, e dimetilfumarato. Não foi demonstrado benefício adicional em relação a ocrelizumab.

Na sub-população 2, não foi possível avaliar como é que ofatumumab se compara com natalizumab, fingolimod, ocrelizumab, cladribina, ou alemtuzumab. Assim, não foi demonstrado o benefício adicional de ofatumumab em relação a estes comparadores.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Kesimpta (ofatumumab) é inferior ao custo da terapêutica com ocrelizumab.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Estima-se que em Portugal a doença atinja cerca de 60 em cada 100.000 habitantes. É mais frequente no género feminino (2:1) e surge habitualmente na terceira década de vida.

A progressão da EM é geralmente medida usando a escala EDSS (Expanded Disability Status Scale) que pretende quantificar o grau de incapacidade da EM.

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crónica e progressiva afetando o sistema nervoso central, modificando as funções dos axónios desmielinizados pela doença. A extensão e a gravidade dos sintomas variam de doente para doente, mas considera-se que reflete a extensão da lesão neuronal.

A dificuldade na marcha é a incapacidade mais proeminente com cerca de metade dos doentes requerendo bengala após 20 anos de doença.

A maior parte dos doentes (80 a 90%) apresentam doença surto-remissão que é caracterizada por episódios de disfunção neurológica (surto) intercalados por períodos de recuperação completa ou parcial (remissão). À medida que a doença progride, a frequência, duração e gravidade dos surtos em geral aumenta, e a recuperação após cada surto é frequentemente menor, conduzindo à acumulação de incapacidades ao longo do tempo.

Geralmente, ao fim de alguns anos após o episódio inicial, os doentes entram numa fase progressiva secundária em que os sintomas se agravam rapidamente sendo as remissões infrequentes e relativamente menores. Esta fase é conhecida por esclerose múltipla secundária progressiva.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O ofatumumab é um anticorpo monoclonal humano anti CD-20, recetor existente nas células B.

As abordagens de tratamento da esclerose múltipla por surtos incluem:

- Tratamentos não medicamentosos como a fisioterapia, terapia ocupacional, e terapêutica da fala; drogas para controlar sintomas como o baclofen e tizanida para a espasticidade,
- Anti-colinérgicos para os sintomas vesicais,
- Corticoides para os surtos,
- Tratamentos modificadores da doença (TMD) como o interferão beta, acetato de glatirâmero, teriflunomida, dimetilfumarato, ocrelizumab (geralmente usados em primeira linha), natalizumab,

fingolimod, cladribina, alemtuzumab e ocrelizumab (geralmente utilizados em segunda linha), cujo objetivo é reduzir os surtos e a sua gravidade, e prevenir e atrasar a progressão da doença.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de ofatumumab “para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas”.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação do ofatumumab.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

| População | Intervenção | Comparador |
|--|--|--|
| Doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas, não previamente tratados (sub-população 1) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ofatumumab | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interferão beta ▪ Acetato de glatirâmero ▪ Teriflunomida ▪ Dimetilfumarato ▪ Ocrelizumab |
| Doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas, previamente tratados (sub-população 2) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ofatumumab | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Natalizumab ▪ Fingolimod ▪ Ocrelizumab ▪ Cladribina ▪ Alemtuzumab |

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos encontram-se na Tabela 3. A Comissão classificou estas *medidas de resultado* por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: *Outcomes* e classificação da sua importância

| Medidas de avaliação | Pontuação | Classificação da importância das medidas |
|---|-----------|--|
| Mortalidade | 9 | Crítica |
| Qualidade de vida | 8 | Crítica |
| Incapacidade por escala validada | 8 | Crítica |
| Surtos neurológicos | 8 | Crítica |
| Gravidade dos surtos | 7 | Crítica |
| Sintomas de esclerose múltipla | 7 | Crítica |
| Atividade por RM | 6 | Importante |
| Eventos adversos | 5 | Importante |
| Eventos adversos graves | 7 | Crítico |
| Descontinuação de tratamento por eventos adversos | 8 | Crítico |
| Mortalidade relacionada com o tratamento | 9 | Crítico |

5. Descrição dos estudos avaliados

Meta-análise² em rede comparando ofatumumab com os regimes comparadores de interesse

Métodos

Identificação de informação

A empresa submeteu uma revisão sistemática³ que teve por objetivo identificar estudos aleatorizados sobre eficácia e segurança de tratamentos esclerose múltipla recidivante.

A pesquisa foi realizada em dezembro de 2019. Esta análise teve por objetivo fazer uma comparação entre múltiplos tratamentos, de forma direta e indireta (meta-análise em rede).

A pesquisa incluiu as seguintes bases de dados: Medline, Embase, Health Technology Assessment Database, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) e Cochrane Library.

A pesquisa incluiu 26 regimes de tratamento, dos quais 9 eram comparadores de interesse (interferão beta, acetato de glatirâmero, teriflunomida, dimetilfumarato, ocrelizumab, natalizumab, fingolimod, cladribina e alemtuzumab).

Meta-análise e comparações múltiplas

A empresa procedeu a comparações múltiplas utilizando meta-análise em rede².

Para cada *medida de resultado*, foi usado um modelo para estimar o efeito médio relativo do tratamento e respectivos intervalos credíveis a 95%, e foram usadas distribuições *à priori* não informativas, para determinar a probabilidade de um dado regime de tratamento ser o melhor entre todos os tratamentos analisados na rede.

Para as comparações foi utilizado o modelo *random-effects*, e foram utilizadas técnicas Bayesianas.

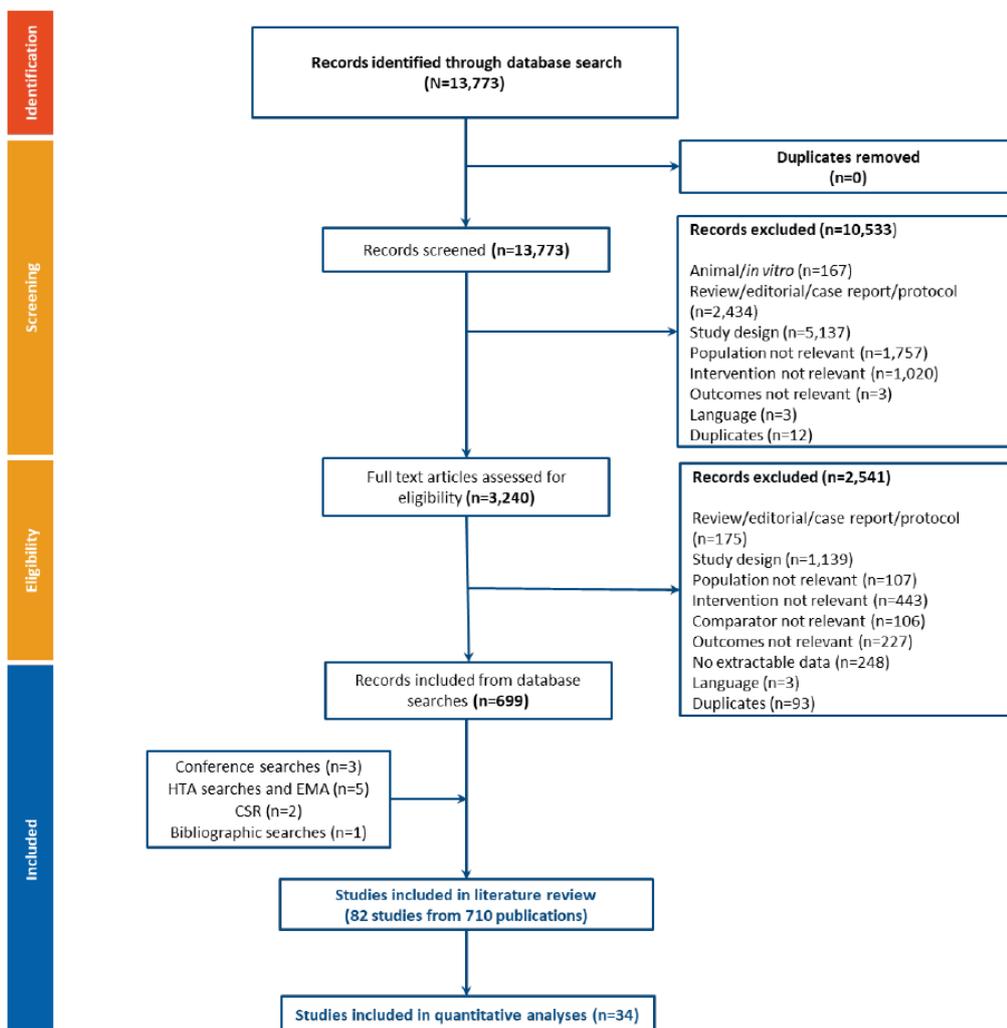
Resultados

Identificação de informação

A revisão sistemática³ identificou 13.773 citações, tendo a revisão de títulos e Abstracts excluído 10.533 citações. Foram revistos os textos completos das 3.240 citações restantes, tendo sido excluídas 2.541 citações, pelo que a revisão incluiu 710 citações referentes a 82 estudos, dos quais 34 estudos eram estudos aleatorizados de fase 3, com pelo menos 48 semanas de duração, incluíam doentes com esclerose múltipla recidivante, e reportavam as medidas de resultado de interesse, pelo que foram incluídos na meta-análise em rede.

Os dados da pesquisa sistemática da literatura podem ser observados na Figura 1.

Figura 1: Resultados da revisão sistemática



*Identified during bibliographic searching of the published systematic reviews.

Fonte: extraído de Ref.^a 3

Características dos estudos incluídos

Descrevem-se de seguida de forma resumida, as características dos 34 estudos com as intervenções de interesse incluídos na rede de evidência.

Estudo ADVANCE²

O estudo ADVANCE² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 1.512 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem peginterferão beta-1a, por via subcutânea, na dose de 125 mcg cada duas semanas (n= 512), peginterferão beta-1a, por via subcutânea, na dose de 125 mcg cada quatro semanas (n= 500), ou placebo (n= 500), durante 48 semanas, e avaliou a taxa de surtos anualizada.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 65 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla surto-remissão de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 3 anos, ou um episódio no último ano, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem peginterferão beta-1a, por via subcutânea, na dose de 125 mcg cada duas semanas (n= 512), peginterferão beta-1a, por via subcutânea, na dose de 125 mcg cada quatro semanas (n= 500), ou placebo (n= 500), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por região. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada avaliada na semana 48. As medidas de resultado secundárias foram o aparecimento ou aumento de lesões hiperintensas nas imagens ponderadas em T2, proporção de doentes com surtos, e proporção de doentes com progressão da incapacidade às 48 semanas.

Estimou-se que com uma aleatorização a 1:1:1, seriam necessários 500 doentes por braço de tratamento, para fornecer um poder de 85%, para detetar uma diferença na taxa de surtos anualizada de 32%, a um nível de alfa de 5% (bilateral), assumindo uma taxa de surtos anualizada no grupo placebo de 0,40 e uma percentagem de saídas de estudo de 10%.

Kesimpta (Ofatumumab)

A maioria dos doentes incluídos no estudo eram doentes não previamente tratados. Os doentes previamente tratados foram 19% no grupo placebo, 18% no grupo peginterferão beta-1a 125 mcg cada duas semanas, e 19% no grupo peginterferão beta-1a 125 mcg cada quatro semanas.

Estudo AFFIRM²

O estudo AFFIRM² foi um estudo de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, que incluiu 942 doentes adultos, com esclerose múltipla com surtos, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem natalizumab, por via endovenosa, na dose de 300 mg cada 4 semanas (n= 627), ou placebo (n= 315), e avaliou a taxa de surtos anualizada aos 12 meses e a progressão da incapacidade aos 2 anos.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 50 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2001), com um curso por surtos, com pelo menos um episódio no último ano (não podiam ter tido um surto nos últimos 50 dias) e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,0. Foram excluídos doentes com os diagnósticos de progressiva primária, progressiva secundária, e progressiva com surtos.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de de 2:1, para receberem natalizumab, por via endovenosa, na dose de 300 mg cada 4 semanas ou placebo através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por centro, em blocos de 3 (dois ativos, um placebo). Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado. Os exames neurológicos foram realizados por neurologistas não ligados ao estudo, que desconheciam a medicação e os dados laboratoriais dos doentes.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada. A taxa de surtos anualizada foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, não associados a febre ou infeção. Os doentes com surtos podiam ser tratados com metilprednisolona 1000 mg por dia durante 3 a 5 dias, ao critério do investigador.

Não é reportada a proporção de doentes sem tratamento prévio ou previamente tratada.

Estudos ASCLEPIOS I e II²

Os estudos ASCLEPIOS I e II² foram dois estudos com um desenho semelhante, de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, 'double-dummy', que incluíram 1.882 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão ou um

curso progressivo secundário com atividade da doença, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem ofatumumab por via subcutânea, na dose de 20 mg cada 4 semanas (Após uma dose de carga de 20 mg nos dias 1, 7, e 14), [n=946], ou teriflunomida oral (n=936), na dose de 14 mg por dia, e avaliou a taxa de surtos anualizada.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2010), com um curso surto-remissão ou um curso progressivo secundário com atividade da doença, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, ou um episódio no último ano (mas não nos últimos 30 dias), com estabilidade neurológica nos últimos 30 dias, com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5, e com pelo menos uma lesão detetada consistente com esclerose múltipla por ressonância magnética.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem ofatumumab por via subcutânea, teriflunomida oral, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. Em cada grupo, os doentes receberam placebo sub-cutâneo ou oral, como apropriado (*double-dummy*).

A aleatorização foi estratificada por região (EUA vs resto do mundo), e subtipo de esclerose múltipla.

Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada. A taxa de surtos anualizada foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, e não serem atribuíveis a fatores clínicos confundidores (por exemplo, febre, infeção, reações adversas a medicamentos) e serem imediatamente precedidos de uma situação neurológica estável ou a melhorar ao longo de pelo menos 30 dias. Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo consistente com um aumento de pelo menos 0,5 pontos na escala EDSS, ou 2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados. A variação tinha de afetar o FSS selecionado (por exemplo, piramidal, ambulação, cerebelar, tronco cerebral, sensitivo, ou visual). A presença episódica de espasmos, disfunção sexual, fadiga, alterações do humor, ou incontinência ou urgência vesical ou intestinal não eram considerados suficientes para estabelecer a existência de recidiva.

O estudo foi conduzido em dupla ocultação, e tinha como objetivo primário determinar se o tratamento com ofatumumab é superior a teriflunomida, em relação à medida de resultado taxa de recidiva, em doentes com esclerose múltipla recidivante.

Estimou-se que com uma aleatorização a 1:1, seriam necessários 900 doentes por estudo, para fornecer um poder de 90%, a um nível de alfa de 5% (bilateral), para detetar uma diferença entre grupos em relação à medida de resultados taxa de surtos anualizada, tendo por base uma diferença na taxa de surtos de 40%. Para a progressão da doença sustentada, estimou-se que seriam necessários 1800 doentes nos dois estudos, para fornecer um poder de 90% e 80%, a um nível de alfa de 5% (bilateral), para detetar uma diferença entre grupos, tendo por base uma diferença na progressão sustentada da doença de 38,6%, avaliada aos 3 e 6 meses, respetivamente.

Foi usada uma estratégia de testes hierarquizada para controlar o erro de tipo I. A estratégia utilizada no relatório final difere da estratégia definida no protocolo inicial. A Figura 2 apresenta a estratégia de testes hierarquizados incluída no protocolo inicial. Figura 3 apresenta a estratégia de testes hierarquizados incluída no relatório final.

Das 7 medidas de resultado secundárias incluídas no relatório final, previa-se que 4 *medidas de resultado* seriam testados nos estudos individuais, e 3 *medidas de resultado* em análise agrupada dos 2 estudos. As medidas de resultado foram testados a um alfa de 5% (bilateral): As medidas de resultado secundárias só seriam testados se a análise da medida de resultado primária tivesse significado estatístico. A partir do primeiro valor de p que fosse superior a 0,05, todos os valores de p subsequentes, na hierarquia pré-determinada, eram considerados não confirmatórios.

As análises de eficácia foram realizadas na população *intenção de tratar*, que incluiu todos os doentes aleatorizados.

As análises de segurança foram realizadas na população aleatorizada que recebeu pelo menos uma dose da medicação de estudo.

A maioria dos doentes incluídos no estudo eram doentes previamente tratados.

Estudo ASSESS²

O estudo ASSESS² foi um estudo de fase 3b, aleatorizado, aberto, com ocultação da dose, que incluiu 1.064 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem fingolimod por via oral, na dose de 0,5 mg uma vez por dia [n=352], fingolimod por via oral, na dose

Kesimpta (Ofatumumab)

de 0,25 mg uma vez por dia [n=370], ou acetato de glatirâmero por via subcutânea na dose de 20 mg por dia (n=342), e avaliou a taxa de surtos anualizada.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 65 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso surto-remissão, com pelo menos 1 episódio documentado de recidiva nos últimos 2 anos (mas não nos últimos 30 dias), com estabilidade neurológica nos últimos 30 dias, com um EDSS no *screening* entre 0 e 6,0.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem fingolimod por via oral, na dose de 0,5 mg uma vez por dia, fingolimod por via oral, na dose de 0,25 mg uma vez por dia, ou acetato de glatirâmero por via subcutânea na dose de 20 mg por dia, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada. A taxa de surtos anualizada foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla, na ausência de fatores clínicos confundidores (por exemplo, febre, infeção, reações adversas a medicamentos). Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo consistente com um aumento de pelo menos 0,5 pontos na escala EDSS, ou 2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados.

O estudo tinha como objetivo primário determinar se o tratamento com fingolimod (independentemente da dose) é superior a acetato de glatirâmero, em relação à medida de resultado taxa de recidiva, em doentes com esclerose múltipla recidivante.

Não é reportada a proporção de doentes previamente tratados e não tratados.

Estudo BEYOND²

O estudo BEYOND² foi um estudo de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, que incluiu 2.244 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, não previamente tratados, que foram aleatorizados, numa relação de 2:2:1, para receberem interferão beta 1b por via subcutânea, na dose de 250 mcg em dias alternados (n= 897), interferão beta 1b por via subcutânea, na dose de 500 mcg em dias alternados (n= 899), ou acetato de glatirâmero por via subcutânea, na dose de 20 mg diário (n= 448), e avaliou a taxa de surtos anualizada.

Kesimpta (Ofatumumab)

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla surto-remissão de acordo com os critérios revistos de McDonald (2001), com pelo menos um episódio no último ano (mas não nos últimos 30 dias), e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,0.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 2:2:1, para receberem interferão beta 1b por via subcutânea, na dose de 250 mcg em dias alternados, interferão beta 1b por via subcutânea, na dose de 500 mcg em dias alternados, ou acetato de glatirâmero por via subcutânea, na dose de 20 mg diário, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por região. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado, enquanto este estava oculto para os médicos avaliadores.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada. A taxa de surtos anualizada foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, estar separados pelo menos 30 dias do último episódio, sem febre ou infeção. Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo consistente com um aumento de pontos na escala EDSS.

Nenhum doente tinha recebido previamente tratamento.

Estudo de Boiko et al²

O estudo de Boiko et al² foi um estudo de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, que incluiu 158 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 2:2:1, para receberem acetato de glatirâmero (Biocad, Rússia), por via subcutânea, na dose de 20 mg uma vez por dia (n= 61), acetato de glatirâmero (Teva, Israel), por via subcutânea, na dose de 20 mg uma vez por dia (n= 61), ou placebo (n= 28), e avaliou a taxa de surtos anualizada.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso de surto-remissão, com pelo menos um episódio no último ano (mas não nos últimos 30 dias), com estabilidade neurológica nos últimos 30 dias, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5. Foram excluídos os doentes com formas progressivas primárias ou secundárias de EM.

Não é reportada a proporção de doentes previamente tratados e não tratados.

Estudo de Bornstein et al²

O estudo de Bornstein et al² foi um aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 50 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem COP1 (n= 25), ou placebo (n= 25), com a duração de 2 anos, e avaliou a taxa de surtos anualizada.

Estudo BRAVO²

O estudo BRAVO² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com 24 meses de duração, que incluiu 1.331 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem laquinimod oral, na dose de 0,6 mg uma vez por dia (n= 434), interferão beta-1a intramuscular na dose de 30 mcg uma vez por semana (N= 447), ou placebo (n= 450), e avaliou a taxa de surtos anualizada.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso surto-remissão, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, um episódio no último ano, ou 1 episódio nos últimos 12-24 meses e uma lesão GdE nos últimos 12 meses, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5.

Os braços laquinimod e placebo estavam ocultos para participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor, mas não para o braço interferão. O neurologista que fez as avaliações neurológicas desconhecia o braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada avaliada ao longo de 24 meses. A taxa de surtos anualizada foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 48 horas, sem febre. Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo consistente com um aumento de pelo menos 0,5 pontos na escala EDSS, ou 2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados, e tinham de ter um intervalo de pelo menos 30 dias em relação ao último surto.

A maioria dos doentes incluídos no estudo eram doentes não previamente tratados. Os doentes previamente tratados foram 6,9% no grupo laquinimod, 9,4% no grupo interferão beta-1a, e 6,0% no grupo placebo

Estudo de Calabrese et al 2012²

O estudo Calabrese et al 2012² foi um estudo de fase 4, aleatorizado, aberto, que incluiu 165 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea, na dose de 44 mcg três vezes por semana (n= 46), interferão beta 1a por via intra-muscular, na dose de 30 mcg por semana (N= 47), ou acetato de glatirâmero por via subcutânea, na dose de 20 mg uma vez por dia (n= 48), e avaliou a proporção de doentes com lesões corticais, avaliadas aos 12 e 24 meses. Um grupo de 50 doentes não tratados serviu de grupo controlo.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso de surto-remissão, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,0.

A medida de resultado primária selecionada foi a proporção de doentes com lesões corticais, avaliadas aos 12 e 24 meses.

Não é reportada a percentagem de doentes previamente tratados e não tratados.

Estudo CAMMS223²

O estudo CAMMS223² foi um estudo de fase 2, aleatorizado, aberto, que incluiu 334 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, não previamente tratados, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea, na dose de 44 mcg três vezes por semana (n= 111), alemtuzumab endovenoso, na dose de 12 mg anual (N= 112), ou alemtuzumab endovenoso, na dose de 24 mg anual (n= 389), durante 36 meses, e avaliou a taxa de surtos anualizada e o tempo até à acumulação sustida de incapacidade.

O estudo incluiu doentes adultos com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2001), com um curso surto-remissão com não mais de 36 meses de evolução, com pelo menos 2

Kesimpta (Ofatumumab)

episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 3,0, e uma ou mais lesões com realce do contraste observada nos últimos 4 meses.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea, na dose de 44 mcg três vezes por semana, alemtuzumab endovenoso, na dose de 12 mg anual, ou alemtuzumab endovenoso, na dose de 24 mg anual. O estudo teve um desenho aberto, mas os braços a que o doente estava alocado estava oculto para o neurologista que avaliou o EDSS. A aleatorização foi estratificada por idade (<30 anos vs ≥30 anos), sexo, e pontuação basal de EDSS (<2,0 vs ≥2,0).

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada e o tempo até à acumulação sustida de incapacidade. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por pelo menos 48 horas, sem febre, e que eram precedidos por pelo menos 30 dias de estabilidade clínica. Acumulação sustida de incapacidade foi definida por um aumento de pelo menos 1,5 pontos na pontuação EDSS nos doentes com pontuação basal de 0, e um aumento de pelo menos 1,0 ponto na pontuação EDSS nos doentes com pontuação basal de 1,0 ou mais.

O alemtuzumab foi administrado por infusão endovenosa em 5 dias consecutivos durante o primeiro mês, e em três dias consecutivos aos 12 e 24 meses.

Todos os doentes incluídos no estudo eram doentes não previamente tratados.

Estudo CARE-MS I²

O estudo CAMMS223² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 581 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, não previamente tratados, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea, na dose de 44 mcg três vezes por semana (n= 187), ou alemtuzumab endovenoso, na dose de 12 mg anual (N= 112), durante 24 meses, e avaliou a taxa de surtos anualizada e o tempo até à acumulação sustida de incapacidade.

O estudo incluiu doentes adultos, não previamente tratados, com idades entre 18 e 50 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso surto-remissão com até 5 anos de evolução, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, e pelo menos 1 episódio documentado de recidiva no último ano, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 3,0, e alterações

cranianas na ressonância magnética atribuíveis a esclerose múltipla. Foram excluídos doentes com um curso progressivo da doença.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, através de um sistema de web-voz interativo, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea, na dose de 44 mcg três vezes por semana, ou alemtuzumab endovenoso, na dose de 12 mg anual. O estudo teve um desenho aberto, mas os braços a que o doente estava alocado estava oculto para o neurologista que avaliou o EDSS, assim como os avaliadores de surtos e de ressonância magnética. A aleatorização foi estratificada por centro de investigação.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada e o tempo até à acumulação sustida de incapacidade. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por pelo menos 48 horas, sem febre, e que eram precedidos por pelo menos 30 dias de estabilidade clínica, e ser objetivados com um aumento na escala EDSS, ou 2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados. Acumulação sustida de incapacidade foi definida por um aumento de pelo menos 1,5 pontos na pontuação EDSS nos doentes com pontuação basal de 0, e um aumento de pelo menos 1,0 ponto na pontuação EDSS nos doentes com pontuação basal de 1,0 ou mais.

O alemtuzumab foi administrado por infusão endovenosa em 5 dias consecutivos durante o primeiro mês, e em três dias consecutivos aos 12 e 24 meses.

Todos os doentes incluídos no estudo eram doentes não previamente tratados.

Estudo CARE-MS II²

O estudo CARE-MS II² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 798 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, e pelo menos um surto durante o tratamento com interferão beta ou acetato de glatirâmero, que foram aleatorizados, numa relação de 1:2:2, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea, na dose de 44 mcg três vezes por semana (n= 202), alemtuzumab endovenoso, na dose de 12 mg anual (N= 426), ou alemtuzumab endovenoso, na dose de 24 mg anual (N= 170), durante 24 meses, e avaliou a taxa de surtos anualizada e o tempo até à acumulação sustida de incapacidade avaliada aos 6 meses.

O estudo incluiu doentes adultos, não previamente tratados, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso surto-remissão com até 10 anos de evolução, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos e pelo menos

Kesimpta (Ofatumumab)

1 episódio documentado de recidiva no último ano, com pelo menos um surto durante o tratamento com interferão beta ou acetato de glatirâmero após pelo 6 meses de tratamento, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,0, e alterações cranianas na ressonância magnética atribuíveis a esclerose múltipla. Foram excluídos doentes com um curso progressivo da doença.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:2:2, através de um sistema de web-voz interativo, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea, na dose de 44 mcg três vezes por semana,), alemtuzumab endovenoso, na dose de 12 mg anual (N= 426), ou alemtuzumab endovenoso, na dose de 24 mg anual (N= 170). Durante o estudo o braço alemtuzumab 24 mg foi descontinuado 'para ajudar ao recrutamento'. O estudo teve um desenho aberto, mas os braços a que o doente estava alocado estava oculto para o neurologista que avaliou o EDSS, assim como os avaliadores de surtos e de ressonância magnética. A aleatorização foi estratificada por centro de investigação.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada e o tempo até à acumulação sustida de incapacidade avaliada aos 6 meses. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por pelo menos 48 horas, sem febre, e que eram precedidos por pelo menos 30 dias de estabilidade clínica, e ser objetivados com um aumento na escala EDSS, ou 2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados. Acumulação sustida de incapacidade foi definida por um aumento de pelo menos 1,5 pontos na pontuação EDSS nos doentes com pontuação basal de 0, e um aumento de pelo menos 1,0 ponto na pontuação EDSS nos doentes com pontuação basal de 1,0 ou mais.

O alemtuzumab foi administrado por infusão endovenosa em 5 dias consecutivos durante o primeiro mês, e em três dias consecutivos aos 12 e 24 meses.

Todos os doentes incluídos no estudo tiveram tratamento prévio com interferão beta ou acetato de glatirâmero.

Estudo CLARITY²

O estudo CLARITY² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com 96 semanas de duração, que incluiu 1326 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem cladribina por via oral, em ciclos de 28 dias, na dose de 3,5 mg/Kg (n= 433) cladribina por via oral, em ciclos de 28 dias, na dose de 5,25 mg/Kg (n= 456), ou placebo (N= 437), durante 96 semanas, e avaliou a taxa de surtos às 96 semanas.

O estudo incluiu doentes adultos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2001), com um curso surto-remissão, com pelo menos 1 episódio documentado de recidiva no último ano, com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5, e alterações na ressonância magnética atribuíveis a esclerose múltipla.

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1:1, através de um sistema web-voz interativo, para receberem cladribina por via oral, em ciclos de 28 dias, na dose de 3,5 mg/Kg cladribina por via oral, em ciclos de 28 dias, na dose de 5,25 mg/Kg, ou placebo. O estudo teve um desenho em dupla ocultação. A aleatorização foi estratificada por centro de investigação.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por pelo menos 24 horas, sem febre, e que eram precedidos por pelo menos 30 dias de estabilidade clínica, e ser objetivados com um aumento na escala EDSS (2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados). Acumulação sustida de incapacidade foi definida por um aumento de pelo menos 1,5 pontos na pontuação EDSS nos doentes com pontuação basal de 0, e um aumento de pelo menos 1,0 ponto na pontuação EDSS nos doentes com pontuação basal de 1,0 ou mais.

A cladribina foi administrada por via oral, em ciclos de 28 dias, consistindo em um ou dois comprimidos de 10 mg diários de cladribina durante os primeiros 4 ou 5 dias de um ciclo de 28 dias. Nas primeiras 48 semanas de tratamento, os doentes receberam dois cursos de cladribina (grupo 3,5 mg) ou quatro cursos de cladribina (grupo 5,25 mg), no dia 1 e semanas 5, 9, e 13 (8 a 20 dias de tratamento). Nas segundas 48 semanas, todos os doentes receberam dois cursos de cladribina nas semanas 48 e 52 (8 a 10 dias de tratamento). A partir da semana 24 os doentes podiam receber terapêutica de salvamento com interferão beta 1a na dose de 44 mcg três vezes por semana, se os doentes apresentassem mais de um surto ou um aumento sustido do EDSS.

A maioria dos doentes não tinha recebido tratamento prévio. Receberam tratamento prévio 32,5% no grupo placebo, 26,1% no grupo cladribina 3,5 mg/Kg, e 32,2% no grupo cladribina 5,25 mg/Kg.

Estudo CombiRx

O estudo CombiRx² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com 36 semanas de duração, que incluiu 1008 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1:1, para receberem interferão beta 1^a por via intramuscular, 30 mcg uma vez por semana e acetato de glatirâmero por via subcutânea, 20 mg por dia (n= 499), interferão beta 1^a por via intramuscular, 30 mcg uma

Kesimpta (Ofatumumab)

vez por semana (n= 250), ou acetato de glatirâmero por via subcutânea, 20 mg por dia (N= 259), durante 36 semanas, e avaliou a taxa de surtos.

O estudo incluiu doentes adultos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios de Poser ou McDonald (2001), com um curso surto-remissão, com pelo menos 2 exacerbações documentadas nos últimos 3 anos (exacerbações incluía uma alteração na ressonância magnética de acordo com os critérios de McDonald), e um EDSS entre 0 e 5,5.

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 2:1:1, para receberem interferão beta 1ª por via intramuscular, 30 mcg uma vez por semana e acetato de glatirâmero por via subcutânea, 20 mg por dia, interferão beta 1ª por via intramuscular, 30 mcg uma vez por semana, ou acetato de glatirâmero por via subcutânea. O estudo teve um desenho em dupla ocultação. A aleatorização foi estratificada por centro de investigação.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada.

Estudo CONFIRM²

O estudo CONFIRM² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 1.417 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1:1, para receberem dimetilfumarato por via oral, na dose de 240 mg duas vezes por dia (n= 359), dimetilfumarato por via oral, na dose de 240 mg três vezes por dia (N= 345), acetato de glatirâmero por via subcutânea, 20 mg uma vez por dia (n= 350), ou placebo (n= 363), e avaliou a taxa de surtos anualizada.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso surto-remissão, com pelo menos 1 episódio documentado de recidiva nos últimos 12 meses, ou pelo menos uma lesão realçada pelo gadolínio nas 6 semanas anteriores e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,0. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor tinham conhecimento da alocação a acetato de glatirâmero, mas não tiveram conhecimento da alocação aos braços de dimetilfumarato ou placebo. Todos os braços a que os doentes estavam alocados foram ocultados para os neurologistas (EDSS), técnicos de ressonância magnética e comissão de avaliação neurológica independente.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada avaliada aos 2 anos. A taxa de surtos anualizada foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas

neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, sem febre ou infecção, e separado do último episódio por pelo menos 30 dias.

A maioria dos doentes incluídos no estudo eram doentes não previamente tratados. Os doentes previamente tratado foram 31% no grupo placebo, 28% no grupo dimetilfumarato duas vezes por dia, 29% no grupo no grupo dimetilfumarato três vezes por dia, e 29% no grupo acetato de glatirâmero.

Estudo COPOLIMER 1 MS²

O estudo COPOLIMER 1 MS² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 251 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem copolímero 1 (n= 125), ou placebo (n= 126), e avaliou a taxa de surtos anualizada. Como este estudo não incluía nenhum dos comparadores de interesse não foi descrito, e não será mais aqui referido.

Estudo DEFINE²

O estudo DEFINE² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 1.234 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem dimetilfumarato por via oral, na dose de 240 mg duas vezes por dia (n= 410), dimetilfumarato por via oral, na dose de 240 mg três vezes por dia (N= 416), ou placebo (n= 408), e avaliou a taxa de surtos anualizada.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald, com um curso surto-remissão, com pelo menos 1 episódio documentado de recidiva nos últimos 12 meses, ou pelo menos uma lesão realçada pelo gadolínio nas 6 semanas anteriores e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,0.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem dimetilfumarato por via oral, na dose de 240 mg duas vezes por dia (n= 410), dimetilfumarato por via oral, na dose de 240 mg três vezes por dia (N= 416), ou placebo (n= 408), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por centro. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada. A taxa de surtos anualizada foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, sem febre ou infecção.

A maioria dos doentes incluídos no estudo eram doentes não previamente tratados. Os doentes previamente tratados foram 42% no grupo placebo, 40% no grupo dimetilfumarato duas vezes por dia, e 40% no grupo no grupo dimetilfumarato três vezes por dia

Estudo EVIDENCE

O estudo EVIDENCE² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, com a duração de 24 semanas, que incluiu 677 doentes adultos, não previamente tratados, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea, na dose de 44 mcg três vezes por semana (n= 46), ou interferão beta 1a por via intra-muscular, na dose de 30 mcg por semana (N= 47), e avaliou a taxa de surtos anualizada.

O estudo incluiu doentes adultos, não previamente tratados, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald, com um curso surto-remissão, com pelo menos dois episódios nos últimos dois anos, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado, mas o braço a que os doentes estavam alocados estava oculto para os avaliadores.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada. A taxa de surtos anualizada foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, sem febre, e precedido de pelo menos 30 dias desde o último surto. Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo.

O estudo incluiu apenas doentes não previamente tratados.

Estudo FREEDOMS²

O estudo FREEDOMS² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com 24 meses de duração, que incluiu 1.272 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem fingolimod oral na dose de 1,25 mg uma vez por dia (n= 429), fingolimod oral na dose de 0,5 mg uma vez por dia (N= 425), ou placebo (n= 418), e avaliou a taxa de surtos anualizada.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso surto-remissão, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, ou um episódio no último ano, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem fingolimod oral na dose de 1,25 mg uma vez por dia, fingolimod oral na dose de 0,5 mg uma vez por dia, ou placebo, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por centro. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada. A taxa de surtos anualizada foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo consistente com um aumento de pelo menos 0,5 pontos na escala EDSS, ou 2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados. A variação tinha de afetar o FSS selecionado (excluindo a função cerebral, vesical e intestinal).

A maioria dos doentes incluídos no estudo eram doentes não previamente tratados: fingolimod oral na dose de 1,25 mg uma vez por dia 60,4%, fingolimod oral na dose de 0,5 mg uma vez por dia 57,4%, ou placebo 59,6%.

Estudo FREEDOMS II²

O estudo FREEDOMS II² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com 24 meses de duração, que incluiu 1.083 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem fingolimod oral na dose de 1,25 mg uma vez por dia (n= 370), fingolimod oral

na dose de 0,5 mg uma vez por dia (N= 358), ou placebo (n= 355), e avaliou a taxa de surtos anualizada. Em 12 de Novembro de 2009, todos os doentes alocados a fingolimod 1,25 mg foram mudados para fingolimod 0,5 mg.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso surto-remissão, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, ou um episódio no último ano, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5, e sem surtos ou tratamento com corticoides nos últimos 30 dias.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem fingolimod oral na dose de 1,25 mg uma vez por dia, fingolimod oral na dose de 0,5 mg uma vez por dia, ou placebo, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária seleccionada foi a taxa de surtos anualizada. A taxa de surtos anualizada foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo consistente com um aumento de pelo menos 0,5 pontos na escala EDSS, ou 2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados. A variação tinha de afetar o FSS seleccionado (excluindo a função cerebral, vesical e intestinal).

A maioria dos doentes incluídos no estudo eram doentes previamente tratados: fingolimod oral na dose de 1,25 mg uma vez por dia 78%, fingolimod oral na dose de 0,5 mg uma vez por dia 74%, ou placebo 73%.

Estudo GALA²

O estudo GALA² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com 24 meses de duração, que incluiu 1.404 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem acetato de glatirâmero por via subcutânea, na dose de 40 mg três vezes por semana (n= 943), ou placebo (n= 461), e avaliou a taxa de surtos anualizada.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso surto-remissão, com pelo menos 2 episódios

documentados de recidiva nos últimos 2 anos, um episódio no último ano, ou um episódio nos últimos 12 a 24 meses e uma recidiva documentada por uma lesão realçada por gadolínio na ressonância magnética nos últimos 12 meses, com estabilidade neurológica nos últimos 30 dias, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem acetato de glatirâmero por via subcutânea, na dose de 40 mg três vezes por semana ou placebo, através de um sistema central, recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por centro. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada. A taxa de surtos anualizada foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por pelo menos 48 horas, sem episódios nos últimos 30 dias. Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo consistente com um aumento de pelo menos 0,5 pontos na escala EDSS, ou 2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados. A variação tinha de afetar o FSS selecionado (excluindo a função cerebral, vesical e intestinal).

A maioria dos doentes incluídos no estudo eram doentes não previamente tratados. Foram previamente tratados 13,7% no grupo placebo e 13,6% no grupo acetato de glatirâmero.

Estudo IFNB MS²

O estudo IFNB MS² foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 372 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem interferão beta 1b por via subcutânea, na dose de 1,6 milhões de UI em dias alternados (n= 11), interferão beta 1b por via subcutânea, na dose de 8,0 milhões de UI em dias alternados (N= 115), ou placebo (n= 112), e avaliou a taxa de surtos anualizada.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 50 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla, com um curso surto-remissão, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, com estabilidade neurológica nos últimos 30 dias, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5. Participantes,

investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada. A taxa de surtos anualizada foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, sem febre, e sem surtos nos últimos 30 dias.

Não é reportada a existência (ou não) de tratamento prévio.

Estudo INCOMIN²

O estudo INCOMIN² foi um estudo aleatorizado, aberto, com 24 meses de duração, que incluiu 188 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, não previamente tratados, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem interferão beta 1a por via intra-muscular, na dose de 30 mcg uma vez por semana (n= 92), ou interferão beta 1b por via subcutânea na dose de 250 mcg em dias alternados (n= 96), e avaliou a taxa de surtos anualizada.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 50 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla, com um curso surto-remissão, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, com estabilidade neurológica nos últimos 30 dias, e com um EDSS no *screening* entre 1 e 3,5.

Os doentes foram aleatorizados centralmente, numa relação de 1:1:1, para receberem interferão beta 1a por via intra-muscular, na dose de 30 mcg uma vez por semana, ou interferão beta 1b por via subcutânea na dose de 250 mcg em dias alternados. A aleatorização não foi estratificada. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada. A taxa de surtos anualizada foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, sem febre, e sem surtos nos 30 dias anteriores. Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo consistente com um aumento de pelo menos um ponto na escala funcional de Kurtzke.

Nenhum doente tinha sido previamente tratado.

Estudos OPERA I e II²

Os estudos OPERA I e II² foram dois estudos com um desenho semelhante, de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, que incluíram 1.656 doentes adultos, com esclerose múltipla recidivante, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem ocrelizumab, na dose de 600 mg cada 24 semanas, endovenoso [n=827], ou interferão beta-1-a (n=829), na dose de 44 microgramas três vezes por semana durante 96 semanas, e avaliou a taxa de surtos anualizada.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2010), com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, ou um episódio no último ano (mas não nos últimos 30 dias), com estabilidade neurológica nos últimos 30 dias, com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5, e com anomalias no cérebro consistente com esclerose múltipla por ressonância magnética.

Foram excluídos os doentes com o diagnóstico de esclerose múltipla progressiva primária, com uma duração de doença superior a 10 anos nos doentes com um EDSS ≤ 2 , com algum impedimento para a realização de ressonância magnética (incluindo, mas não restringido a, claustrofobia, peso ≥ 140 Kg, pacemaker, implante coclear, clips vasculares intra-cranianos, cirurgia nas 6 semanas prévias, *stent* coronário implantado nas 8 semanas anteriores), ou com presença de outras doenças neurológicas que podem mimetizar a esclerose múltipla (incluindo, mas não restringido a, neuromielite ótica, doença de Lyme, deficiência de vitamina B12 não tratada, neurosarcoïdose, e doenças cerebrovasculares).

Foram também excluídos doentes com outros problemas de saúde, como doenças necessitando de corticosteroides sistémicos ou imunossupressores, imunodeficiência primária ou secundária, insuficiência cardíaca congestiva (NYHA III ou IV), presença de infeções, história de leucoencefalopatia multifocal progressiva, neoplasias, história de abuso de álcool ou drogas nas 24 semanas anteriores, ou alterações da coagulação.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem ocrelizumab, na dose de 600 mg cada 24 semanas, endovenoso [n=827], ou interferão beta-1-a (n=829), na dose de 44 microgramas três vezes por semana durante 96 semanas, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. Em cada grupo, os doentes receberam placebo sub-cutâneo ou endovenoso, como apropriado (*double-dummy*).

Kesimpta (Ofatumumab)

A aleatorização foi estratificada por região (EUA vs resto do mundo), e EDSS basal (menor de 4 ou igual ou superior a 4). Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

No estudo OPERA I, os doentes foram aleatorizados entre 31 de agosto de 2011 e 14 de fevereiro de 2013. No estudo OPERA II, os doentes foram aleatorizados entre 20 de setembro de 2011 e 28 de março de 2013. Os dois estudos tiveram o mesmo desenho de estudo.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem ocrelizumab, na dose de 600 mg cada 24 semanas, endovenoso, administrado como duas infusões de 300 mg nos dias 1 e 15 para a primeira dose, e depois como uma infusão única de 600 mg (doses 2 a 4), ou interferão beta-1-a (n=829), na dose de 44 microgramas, administrado subcutâneo três vezes por semana durante 96 semanas. Em cada grupo, os doentes receberam placebo sub-cutâneo ou endovenoso, como apropriado (*double-dummy*).

Todos os doentes receberam 100 mg endovenoso de metilprednisolona antes de cada infusão. Foi recomendado o uso profilático de analgésico ou anti-pirético e um anti-histamínico, mas a decisão de fazer ou não esta medicação foi deixada ao critério do investigador. Foram permitidos ajustamentos no ritmo de perfusão e tratamento de sintomas durante a perfusão.

Ao longo do estudo, o investigador realizou as avaliações neurológicas, incluindo a *Multiple Sclerosis Functional Composite* (uma medida quantitativa composta, expressa como um Z score, de velocidade da marcha, coordenação motora dos membros superiores, e cognição), e *Karnofsky Performance Status scale*. A evolução da incapacidade (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) foi avaliada por pessoal treinado, não envolvido no tratamento dos participantes, estando ocultados os braços de tratamento. Foram também realizadas ressonâncias magnéticas ao longo do estudo. As ressonâncias magnéticas foram lidas centralmente por pessoas sem conhecimento dos braços a que os doentes estavam alocados.

Foram ainda colhidos ao longo do estudo os seguintes *Patient Reported Outcomes* (PRO): *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)*, *Center for Epidemiology Studies Depression Scale (CES-D3)*, *Short Form Survey Instrument (SF-36)*, *EuroQoL Instrument (EQ-5D)*.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de recidiva anualizada, definida por protocolo, aos 2 anos (96 semanas), definida como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, e não serem atribuíveis a fatores clínicos confundidores (por exemplo, febre, infeção, reações adversas a medicamentos) e serem imediatamente precedidos de uma situação neurológica estável ou a melhorar ao longo de pelo menos 30 dias. Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento

neurológico objetivo consistente com um aumento de pelo menos meio passo na escala EDSS, ou 2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados. A variação tinha de afetar o FSS selecionado (por exemplo, piramidal, ambulação, cerebelar, tronco cerebral, sensitivo, ou visual). A presença episódica de espasmos, disfunção sexual, fadiga, alterações do humor, ou incontinência ou urgência vesical ou intestinal não eram considerados suficientes para estabelecer a existência de recidiva.

A taxa de recidiva anualizada foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento.

O número de surtos definidos-por-protocolo foi modelizado usando as variáveis de estratificação (categoria EDSS e região) e braço de randomização como co-variáveis do modelo. Para cada doente foi calculado o número de surtos definidas por protocolo durante o período em dupla ocultação e o tempo de exposição calculado. Nos doentes que saíram de estudo precocemente, o tempo de exposição foi contado até à data de descontinuação do estudo.

De acordo com o relatório do estudo, o estudo teve 10 *medidas de resultado* secundárias: 1. proporção de doentes com progressão da incapacidade, confirmada durante 12 semanas, numa análise, agrupada dos dois estudos, tempo até ao evento até à semana 96 (definida como um aumento de pelo menos um ponto na pontuação EDSS, em relação ao basal, ou de 0,5 pontos se a pontuação EDSS basal fosse superior a 5,5, de forma sustentada durante 12 semanas); 2. o número médio total (cumulativo) de lesões realçadas pelo gadolínio, identificadas na ressonância magnética T_1 -weighted do cérebro, nas semanas 24, 48, e 96; 3. o número total de lesões hiperintensas de novo ou aumentadas recentemente, na ressonância magnética T_2 -weighted do cérebro, nas semanas 24, 48, e 96; 4. proporção de doentes, na análise agrupada, com melhoria da incapacidade durante 12 semanas e até à semana 96, definida como uma redução, em relação ao EDSS basal, de pelo menos um ponto (ou 0,5 pontos se o EDSS basal fosse superior a 5,5), sustida ao longo de pelo menos 12 semanas, em doentes com um EDSS basal de pelo menos dois; 5. análise agrupada, tempo até ao evento, da taxa de progressão da incapacidade, confirmada durante 24 semanas e até à semana 96; 6. número total de lesões hipointensas de novo na ressonância magnética do cérebro, T_1 -weighted, realizadas nas semanas 24, 48, e 96; 7. variação da pontuação *Multiple Sclerosis Functional Composite*, entre o basal e a semana 96; 8. percentagem de variação do volume do cérebro entre a semana 24 e a semana 96; 9. variação na pontuação do componente físico do SF-36, entre o basal e a semana 96; 10. proporção de doentes com uma pontuação EDSS basal de pelo menos 2 sem evidência de atividade da doença (definida como ausência de surtos ou de progressão da incapacidade confirmada às 12 semanas ou às 24 semanas, ausência de lesões de novo ou de aumento do tamanho das lesões na ressonância magnética T_2 -weighted, e sem lesões realçadas pelo gadolínio na ressonância magnética T_2 -weighted), na semana 96.

Os *outcomes* secundários 2, 4, 6, e 9, não faziam parte do protocolo inicial. Um *outcome* secundário definido no protocolo inicial (variação no volume total de lesões, entre o basal e a semana 96, detetadas por ressonância magnética T₂-weighted), não está incluído no relatório final.

O estudo foi conduzido em dupla ocultação, e tinha como objetivo primário determinar se o tratamento com ocrelizumab é superior ao interferão beta, em relação ao *outcome* taxa de recidiva definida-por-protocolo no final de 2 anos (96 semanas), em doentes com esclerose múltipla recidivante.

Estimou-se que com uma aleatorização a 1:1, seriam necessários 400 doentes por braço de tratamento, para fornecer um poder de 84%, a um nível de alfa de 5% (bilateral), para detetar uma diferença entre grupos em relação ao *outcome* taxa de surtos anualizada, tendo por base uma diferença na taxa de surtos de 50% (redução de 33% para 16,5%), assumindo um *drop out* de 20%. Para a progressão da doença sustentada, estimou-se que seriam necessários 800 doentes por braço de tratamento nos dois estudos, para fornecer um poder de 80%, a um nível de alfa de 5% (bilateral), para detetar uma diferença entre grupos, tendo por base uma diferença na progressão sustentada da doença de 30% (redução de 18% para 12,6%), assumindo um *drop out* de 20%.

Foi usada uma estratégia de testes hierarquizada para controlar o erro de tipo I. A estratégia utilizada no relatório final difere da estratégia definida no protocolo inicial. A Figura 2 apresenta a estratégia de testes hierarquizados incluída no protocolo inicial. Figura 3 apresenta a estratégia de testes hierarquizados incluída no relatório final.

Das 10 medidas de resultado secundárias incluídas no relatório final, previa-se que 7 *medidas de resultado* seriam testados nos estudos individuais, e 3 *medidas de resultado* em análise agrupada dos 2 estudos. Os *outcomes* foram testados a um alfa de 5% (bilateral): Os *outcomes* secundários só seriam testados se a análise do *outcome* primário tivesse significado estatístico. A partir do primeiro valor de p que fosse superior a 0,05, todos os valores de p subsequentes, na hierarquia pré-determinada, eram considerados não confirmatórios.

As análises de eficácia foram realizadas na população *intention-to-treat*, que incluiu todos os doentes randomizados, exceto em relação ao *outcome* sem evidência de atividade de doença, em que a análise foi realizada na população *intention-to-treat* modificada, que excluiu os doentes que saíram do estudo por outras razões que não a morte ou falência de tratamento, e que não apresentavam evidência de atividade da doença na altura da descontinuação do estudo.

As análises de segurança foram realizadas na população aleatorizada que recebeu pelo menos uma dose da medicação de estudo. A maioria dos doentes incluídos no estudo OPERA I (73,8% no grupo ocrelizumab e 71,4% no grupo controlo), e no estudo OPERA II (72,9% no grupo ocrelizumab e 75,3% no grupo controlo) eram doentes não previamente tratados.

Estudo PRISMS²

O estudo PRISMS² foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, com 24 meses de duração, que incluiu 560 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, não previamente tratados, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea, na dose de 22 mcg três vezes por semana por semana (n= 189), interferão beta 1a por via subcutânea na dose de 44 mcg três vezes por semana (n= 184), ou placebo (n= 187) e avaliou a taxa de surtos anualizada.

O estudo incluiu doentes adultos, com o diagnóstico de esclerose múltipla, com um curso surto-remissão, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,0.

Os doentes foram aleatorizados centralmente, numa relação de 1:1:1, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea, na dose de 22 mcg três vezes por semana por semana, interferão beta 1a por via subcutânea na dose de 44 mcg três vezes por semana, ou placebo. A aleatorização foi estratificada por centro. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada. A taxa de surtos anualizada foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, sem febre, e sem surtos nos 30 dias anteriores.

Nenhum doente tinha sido previamente tratado.

Estudo REGARD²

O estudo REGARD² foi um estudo aleatorizado, aberto, com 96 semanas de duração, que incluiu 764 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, não previamente tratados, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea na dose de 44 mcg três vezes por semana (n= 386), ou acetato de glatirâmero por via subcutânea, na dose de 20 mg uma vez por dia (n= 378) e avaliou a taxa de surtos anualizada.

Kesimpta (Ofatumumab)

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 60 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2001), com um curso surto-remissão, com pelo menos 1 episódio documentado de recidiva nos últimos 12 meses, sem surtos nos últimos 30 dias, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5.

Os doentes foram aleatorizados centralmente, numa relação de 1:1, para receberem interferão beta 1a por via subcutânea na dose de 44 mcg três vezes por semana, ou acetato de glatirâmero por via subcutânea, na dose de 20 mg uma vez por dia. A aleatorização foi estratificada por centro. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado, mas os médicos avaliadores estavam ocultos para o braço em que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada. A taxa de surtos anualizada foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir pelo menos 48 horas, sem febre, e tinham de ser objetiváveis por um agravamento no EDSS.

Nenhum doente tinha sido previamente tratado.

Estudo de Stepien et al²

O estudo de Stepien et al² foi um estudo aleatorizado, aberto, com 3 anos de duração, que incluiu 68 doentes adultos (apenas 38 doentes terminaram o estudo e foram analisados), com esclerose múltipla surto-remissão, não previamente tratados, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem interferão beta 1a por via intramuscular, na dose de 30 mcg uma vez por semana (n= 20), ou interferão beta 1b por via subcutânea, na dose de 250 mcg três vezes por semana (n= 18). A taxa de surtos anualizada era uma medida de resultados exploratória.

Este estudo, pelas suas graves limitações, não deveria ter sido incluído na rede de evidência.

Estudo TEMSO²

O estudo TEMSO² foi um estudo de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, que incluiu 1.088 doentes adultos, com esclerose múltipla com surtos, com ou sem progressão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem teriflunomida oral 7 mg uma vez por dia (n= 366), teriflunomida oral 14 mg uma vez por dia (N= 359), ou placebo (n= 363), durante 108 semanas, e avaliou a taxa de surtos anualizada.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso por surtos, com ou sem progressão, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, ou um episódio no último ano (mas não nos últimos 30 dias), com estabilidade neurológica nos últimos 60 dias, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem teriflunomida oral 7 mg uma vez por dia (n= 366), teriflunomida oral 14 mg uma vez por dia (N= 359), ou placebo (n=363), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por região e pontuação EDSS basal ($\leq 3,5$ vs $>3,5$), em blocos de 6. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada. A taxa de surtos anualizada foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, sem febre. Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo consistente com um aumento de pelo menos 0,5 pontos na escala EDSS, ou 2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados. A variação tinha de afetar o FSS selecionado (excluindo a função cerebral, vesical e intestinal).

Estimou-se que com uma aleatorização a 1:1:1, seriam necessários 360 doentes por braço de tratamento, para fornecer um poder de 95%, para detetar uma diferença na taxa de surtos anualizada de 25%, a um nível de alfa de 5% (bilateral), assumindo uma taxa de surtos anualizada no grupo placebo de 0,74 e um desvio padrão de 0,626.

A maioria dos doentes incluídos no estudo eram doentes não previamente tratados. Os doentes previamente tratado (nos últimos 2 anos) foram 31% no grupo placebo, 33% no grupo teriflunomida 7 mg, e 37% no grupo teriflunomida 14 mg.

Estudo TENERE²

O estudo TENERE² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto (oculto para os avaliadores), com 48 semanas de duração, que incluiu 324 doentes adultos, com esclerose múltipla com surtos, com ou sem progressão da doença, não previamente tratados, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem teriflunomida oral 7 mg uma vez por dia (n= 109), teriflunomida oral 14 mg uma vez por dia (N= 111), ou interferão beta 1a por via subcutânea, 44 mcg três vezes por semana (n= 104), e avaliou uma medida de resultado composta tempo até à falência. A taxa de surtos anualizada foi uma medida de resultado secundária.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades superior ou igual a 18 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso por surtos, com ou sem progressão, com estabilidade neurológica nos últimos 30 dias, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem teriflunomida oral 7 mg uma vez por dia (n= 408=), teriflunomida oral 14 mg uma vez por dia (N= 372), ou interferão beta 1a por via subcutânea, 44 mcg três vezes por semana. A aleatorização foi estratificada por região (Americas vs Europa Ocidental vs Europa Oriental vs Africa) e pontuação EDSS basal ($\leq 3,5$ vs $>3,5$). Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi o tempo até à falência, definido como o tempo até à primeira ocorrência de um surto confirmado ou descontinuação do tratamento por qualquer causa. A taxa de surtos anualizada foi uma medida de resultado secundária. A taxa de surtos anualizada foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento.

O estudo incluiu apenas doentes não previamente tratados.

Estudo TOWER²

O estudo TOWER² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 1.169 doentes adultos, com esclerose múltipla com surtos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem teriflunomida oral 7 mg uma vez por dia (n= 408), teriflunomida oral 14 mg uma vez por dia (N= 372), ou placebo (n= 389), e avaliou a taxa de surtos anualizada.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso por surtos, com pelo menos 2 episódios

documentados de recidiva nos últimos 2 anos, ou um episódio no último ano (mas não nos últimos 30 dias), com estabilidade neurológica nos últimos 30 dias, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem teriflunomida oral 7 mg uma vez por dia (n= 408=), teriflunomida oral 14 mg uma vez por dia (N= 372), ou placebo, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização.

A aleatorização foi estratificada por região e pontuação EDSS basal ($\leq 3,5$ vs $>3,5$). Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada. A taxa de surtos anualizada foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento. Os surtos foram definidos como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla. Os sintomas tinham de persistir por mais de 24 horas, sem febre. Os sintomas neurológicos de novo ou em agravamento tinham de ser acompanhados por um agravamento neurológico objetivo consistente com um aumento de pelo menos 0,5 pontos na escala EDSS, ou 2 pontos num dos *Functional Function Scores* (FSS) apropriados, ou um ponto em dois ou mais FSS apropriados. A variação tinha de afetar o FSS selecionado (excluindo a função cerebral, vesical e intestinal).

Estimou-se que com uma aleatorização a 1:1:1, seriam necessários 370 doentes por braço de tratamento, para fornecer um poder de 94%, para detetar uma diferença na taxa de surtos anualizada de 25%, a um nível de alfa de 5% (bilateral), assumindo uma taxa de surtos anualizada no grupo placebo de 0,74. O estudo tinha um poder de 75% para detetar uma razão de riscos de 37% na progressão da doença sustentada. Foi usada uma estratégia de testes hierarquizada para controlar o erro de tipo I através de um procedimento hierarquizado, utilizando a seguinte ordem: teriflunomida 14 mg na taxa de surtos anualizada, teriflunomida 7 mg na taxa de surtos anualizada, teriflunomida 14 mg na incapacidade sustida às 12 semanas, e teriflunomida 7 mg na incapacidade sustida às 12 semanas. As análises de eficácia foram realizadas na população *intenção de tratar modificada*, que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. As análises de segurança foram realizadas na população aleatorizada que recebeu pelo menos uma dose da medicação de estudo.

A maioria dos doentes incluídos no estudo eram doentes não previamente tratados. Os doentes previamente tratado (nos últimos 2 anos) foram 35% no grupo placebo, 30% no grupo teriflunomida 7 mg, e 34% no grupo teriflunomida 14 mg.

Estudo TRANSFORMS²

O estudo TRANSFORMS² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, com 12 meses de duração, que incluiu 1292 doentes adultos, com esclerose múltipla surto-remissão, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1, para receberem fingolimod oral na dose de 1,25 mg uma vez por dia (n= 426), fingolimod oral na dose de 0,5 mg uma vez por dia (N= 431), ou interferência alfa 1a por via intramuscular, na dose de 30 mcg uma vez por semana (n= 355), e avaliou a taxa de surtos anualizada.

O estudo incluiu doentes adultos, com idades entre 18 e 55 anos, com o diagnóstico de esclerose múltipla de acordo com os critérios revistos de McDonald (2005), com um curso surto-remissão, com pelo menos 2 episódios documentados de recidiva nos últimos 2 anos, ou um episódio no último ano, e com um EDSS no *screening* entre 0 e 5,5.

Os doentes foram aleatorizados centralmente, numa relação de 1:1:1, para receberem fingolimod oral na dose de 1,25 mg uma vez por dia (n= 426), fingolimod oral na dose de 0,5 mg uma vez por dia (N= 431), ou interferência alfa 1a por via intramuscular, na dose de 30 mcg uma vez por semana, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por centro. Participantes, investigadores, pessoal do centro de investigação, e pessoal do promotor não tiveram conhecimento do braço a que o doente estava alocado.

A medida de resultado primária selecionada foi a taxa de surtos anualizada. A taxa de surtos anualizada foi calculada como o número total de surtos observados em todos os doentes, dividido pelo doente-anos total de exposição ao tratamento.

Cerca de metade dos doentes incluídos no estudo eram doentes previamente tratados. Os doentes previamente tratados foram 58,5% no grupo fingolimod oral na dose de 1,25 mg uma vez por dia, 55,2% no grupo fingolimod oral na dose de 0,5 mg uma vez por dia, e 56,3% no grupo interferência alfa 1a por via intramuscular.

Resultados de eficácia e segurança comparada (meta-análise em rede)²

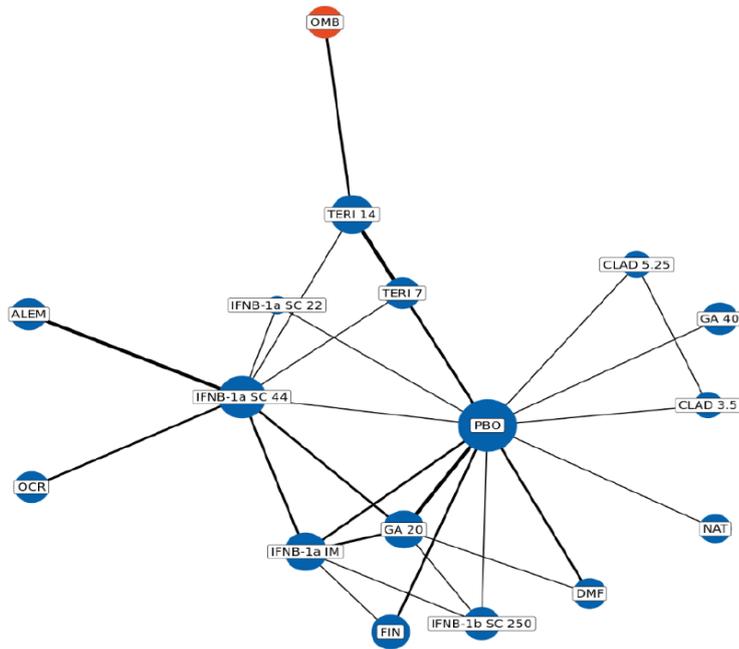
Comparações entre ofatumumab e comparadores de interesse

O TAIM identificou 34 estudos incluindo as intervenções de interesse, tendo incluído na análise caso-base 30 estudos. Apenas dois estudos (ASCLEPIOS I e II) comparavam diretamente ofatumumab com um dos comparadores de interesse (teriflunomida). Assim, todas as outras comparações foram comparações indiretas.

A matriz de avaliação previa a avaliação do efeito do tratamento em duas subpopulações: Doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas, não previamente tratados (subpopulação 1); e doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas, previamente tratados (subpopulação 2). Contudo, o TAIM conduziu uma meta-análise em rede na população global dos estudos que incluiu doentes previamente tratados e doentes não previamente tratados, não permitindo a avaliação do efeito comparativo do tratamento separadamente nas subpopulações 1 e 2. O TAIM avaliou depois a exequibilidade de incluir análises de sensibilidade/subgrupos baseadas no uso prévio de tratamentos modificadores de doença (DMT). Em 8 de 30 estudos incluídos na análise caso-base, não foi possível determinar o uso de DMT prévio (AFFIRM, Calabrese et al, CAMMS223, EVIDENCE, IFNB MS, PRISMS, REGARD, e Sepien et al). Dos restantes 22 estudos, 6 estudos eram em doentes naïves, 1 estudo em doentes experimentados, e 11 estudos incluíam uma população mista (naïves e experimentados). Do total, 13 estudos incluíam uma população naïve ou reportavam resultados para esta subpopulação, e 8 estudos incluíam uma população experimentada ou reportavam resultados para esta subpopulação. Contudo, a rede de evidência estava desconectada, uma vez que os estudos TEMSO e TOWER (teriflunomida) que faziam a ligação de ofatumumab à rede de evidência foram excluídos por incluírem uma população mista definida pelo uso de DMT no período de dois anos antes do estudo. O TAIM considerou que esta definição não era aceitável e não procedeu à meta-análise em rede separadamente para os doentes naïves e experimentados. Contudo, a Comissão considera que as populações dos estudos TOWER e TEMSO são razoavelmente representativas de uma população naïve, sendo aceitável utilizar estes estudos para fazer a ligação dos estudos de ofatumumab à rede de evidência da subpopulação 1 (população naïve).

A rede de evidência global e na população naïve está representada abaixo (Figura 2). A rede de evidência na população naïve é apresentada na Figura 3.

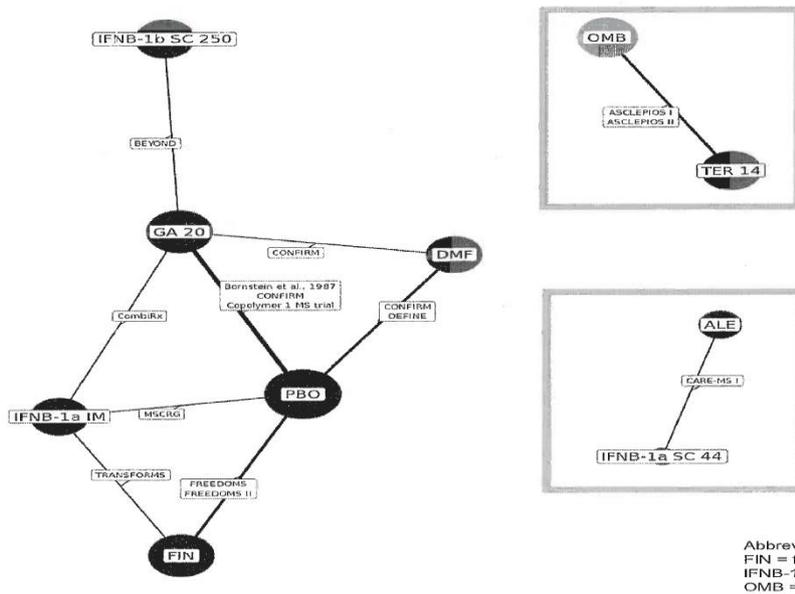
Figura 2: Rede de evidência global



Abbreviations: ALEM = alemtuzumab; CLAD = cladribine; DMF = dimethyl fumarate; FIN = fingolimod; GA = glatiramer acetate; IFNB = interferon beta; IM = intramuscular; NAT = natalizumab; OCR = ocrelizumab; OMB = ofatumumab; PBO = placebo; SC = subcutaneous; TERI = teriflunomide.

Fonte: extraído de Ref 2

Figura 3: Rede de evidência na população naïve



Abbreviat
FIN = fing
IFNB-1a S
OMB = of

Avaliação da exequibilidade da meta-análise em rede

Desenho de estudo

Todos os estudos apresentavam um desenho relativamente semelhante: a maioria era de fase 3 (25/34), em dupla ocultação (21/34), alocação paralela (33/34). Todos os estudos de alemtuzumab tinham desenho aberto (CAMMS223, CARE-MS I, e CARE MS II).

Crítérios de inclusão

Do total (n= 34), 19 estudos incluíam doentes com idades entre 18 e 55 anos, 5 estudo com idades entre 18 e 50 anos, e 10 estudos outros grupos etários ou não reportados.

Em relação ao tipo de esclerose múltipla, 26/34 estudos incluíam doentes com esclerose múltipla surto-remissão e 8/34 estudos esclerose múltipla por surtos.

Em relação ao EDSS basal, 18/34 estudos incluíam doentes com EDSS entre 0,0 e 5,5, 9/34 com EDSS entre 0 e 5,0, e 7/34 estudos outros valores de EDSS.

Em relação à história de surtos, 20/34 estudos incluíam uma população com pelo menos um surto nos últimos 12 meses e/ou 2 surtos nos últimos 24 meses.

Em relação a surtos recentes, 19/34 estudos referiam a ausência de surtos no último mês, 6/34 estudos referiam ausência de surtos nos últimos 2 meses, e 9/34 estudos não reportavam a existência de surtos recentes.

Contudo, observaram-se diferenças significativas nos critérios de inclusão relacionadas com o tempo de doença e a existência de tratamento prévio. Em 8 de 30 estudos incluídos na análise caso-base, não foi possível determinar o uso de DMT prévio (AFFIRM, Calabrese et al, CAMMS223, EVIDENCE, IFNB MS, PRISMS, REGARD, e Sepien et al). Dos restantes 22 estudos, 6 estudos eram em doentes naïves, 1 estudo em doentes experimentados, e 11 estudos incluíam uma população mista (naïves e experimentados). Do total, 13 estudos incluíam uma população naïve ou reportavam resultados para esta subpopulação, e 8 estudos incluíam uma população experimentada ou reportavam resultados para esta subpopulação.

Medidas de resultado

A taxa de surtos anualizada foi reportada em todos os 34 estudos. A progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses e a progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses foi reportada em 22/34 estudos. Observaram-se, no entanto, algumas diferenças nas definições utilizadas. Por exemplo, em 23/34 estudos a taxa de surtos anualizada foi definida como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla, que tinham de persistir por mais de 24 horas, enquanto em 9 estudos a taxa de surtos anualizada foi definida como a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou de agravamento de sintomas, atribuível a esclerose múltipla, que tinham de persistir por mais de 48 horas. É geralmente recomendado que o termo progressão da incapacidade seja reservado para a fase progressiva da esclerose múltipla (esclerose múltipla progressiva primária e esclerose múltipla progressiva secundária). No entanto, esta definição não foi usada na maioria dos estudos.

Estudos incluídos na análise caso-base

Dos 34 estudos identificados na revisão sistemática da literatura, o TAIM excluiu 4 estudos da análise caso-base: o estudo ASSESS foi eliminado por se tratar de um poster, e os estudos ADVANCE e INCOMIN foram eliminados por os resultados não refletirem os resultados da prática clínica. Finalmente, o estudo de Boiko et al foi eliminado por comparar acetato de glatirâmero 20 mg de dois fabricantes diferentes. De salientar que à data de avaliação o estudo ASSESS já se encontra publicado e foi descrito nos pontos 6.35. a 6.40.

Em relação à sub-população 1 (doentes não previamente tratados) os estudos que suportam o efeito dos comparadores selecionados incluem maioritariamente uma população não tratada. Assim, a Comissão considerou que o resultado das comparações nesta subpopulação eram relevantes para a tomada de decisão.

O mesmo não se verifica em relação à sub-população 2 (doentes previamente tratados) em que a maioria dos estudos também incluiu uma população não previamente tratada: os estudos AFFIRM (natalizumab) e ASSESS (fingolimod) não reportam a proporção de doentes tratados; os estudos CAMMS223 e CARE MS (alemtuzumab) incluem uma população naïve (não tratada) e apenas o estudo CARE MS II (alemtuzumab) apresenta uma população com tratamento prévio; o estudo CLARITY (cladribina) inclui uma população 70% não tratada; os estudos FREEDOMS e FREEDMOS II (fingolimod) incluem populações maioritariamente não tratadas (60% e 75%, respetivamente); o estudo OPERA (ocrelizumab inclui uma população 75% não tratada; e o estudo TRANSFORMS (fingolimod) inclui uma população em que apenas 55% receberam previamente tratamento. A Comissão discutiu este assunto e considerou que o resultado das comparações nesta subpopulação, pelas suas graves limitações,

Kesimpta (Ofatumumab)

não eram informativas para a tomada de decisão. Assim, os resultados destas comparações não são apresentadas.

Doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa, não previamente tratados (sub-população 1)

Comparação ofatumumab vs interferão beta

Taxa de surtos anualizada

A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1a 22 mcg SC, em relação à medida de resultado taxa de surtos anualizada, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ofatumumab (razão de riscos 0,43; IC95% 0,30 a 0,66).

A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1a 44 mcg SC, em relação à medida de resultado taxa de surtos anualizada, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ofatumumab (razão de riscos 0,48; IC95% 0,35 a 0,68).

A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1a 30 mcg IM, em relação à medida de resultado taxa de surtos anualizada, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ofatumumab (razão de riscos 0,38; IC95% 0,27 a 0,53).

A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1b 250 mcg SC, em relação à medida de resultado taxa de surtos anualizada, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ofatumumab (razão de riscos 0,44; IC95% 0,31 a 0,63).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses

A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1a 22 mcg SC, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,62; IC95% 0,36 a 1,13).

Kesimpta (Ofatumumab)

A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1a 44 mcg SC, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,67; IC95% 0,39 a 1,15).

A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1a 30 mcg IM, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 3 meses, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ofatumumab (razão de riscos 0,55; IC95% 0,33 a 0,93).

A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1b 250 mcg SC, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 3 meses, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ofatumumab (razão de riscos 0,56; IC95% 0,33 a 0,96).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses

A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1a 44 mcg SC, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,69; IC95% 0,35 a 1,35).

A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1a 30 mcg IM, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,76; IC95% 0,42 a 1,32).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1a 22 mcg SC, em relação à medida de resultado descontinuação de tratamento por eventos adversos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,95; IC95% 0,21 a 4,18).

Kesimpta (Ofatumumab)

A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1a 44 mcg SC, em relação à medida de resultado descontinuação de tratamento por eventos adversos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,69; IC95% 0,25 a 1,69).

A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1b 250 mcg SC, em relação à medida de resultado descontinuação de tratamento por eventos adversos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,70; IC95% 0,17 a 2,43).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Eventos adversos graves

A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1a 44 mcg SC, em relação à medida de resultado eventos adversos graves, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,69; IC95% 0,37 a 1,30).

A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1a 30 mcg IM, em relação à medida de eventos adversos graves, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,65; IC95% 0,36 a 1,15).

A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1b 250 mcg SC, em relação à medida de resultado eventos adversos graves, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,52; IC95% 0,25 a 1,06).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Comparação ofatumumab vs acetato de glatirâmero

Taxa de surtos anualizada

A comparação entre ofatumumab e acetato de glatirâmero 20 mg SC, em relação à medida de resultado taxa de surtos anualizada, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ofatumumab (razão de riscos 0,48; IC95% 0,35 a 0,68).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses (critérios alinhados)

A comparação entre ofatumumab e acetato de glatirâmero 20 mg SC, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,57; IC95% 0,35 a 0,94).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses

A comparação entre ofatumumab e acetato de glatirâmero 20 mg SC, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,56; IC95% 0,29 a 1,05).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

A comparação entre ofatumumab e acetato de glatirâmero 20 mg SC, em relação à medida de resultado descontinuação de tratamento por eventos adversos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,97; IC95% 0,39 a 2,93).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Eventos adversos graves

A comparação entre ofatumumab e acetato de glatirâmero SC, em relação à medida de resultado eventos adversos graves, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,59; IC95% 0,33 a 1,04).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Comparação ofatumumab vs teriflunomida

Taxa de surtos anualizada

A comparação entre ofatumumab e teriflunomida 14 mg, em relação à medida de resultado taxa de surtos anualizada, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ofatumumab (razão de riscos 0,45; IC95% 0,35 a 0,56).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses (critérios alinhados)

A comparação entre ofatumumab e teriflunomida 14 mg, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses, mostrou uma diferença com significado estatístico, favorecendo ofatumumab (razão de riscos 0,64; IC95% 0,46 a 0,88).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses (critérios alinhados)

A comparação entre ofatumumab e teriflunomida 14 mg, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, mostrou uma diferença com significado estatístico, favorecendo Ofatumumab (razão de riscos 0,54; IC95% 0,37 a 0,8).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

A comparação entre ofatumumab e teriflunomida 14 mg, em relação à medida de resultado descontinuação de tratamento por eventos adversos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,91; IC95% 0,48 a 1,74).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Eventos adversos graves

A comparação entre ofatumumab e teriflunomida, em relação à medida de resultado eventos adversos graves, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,86; IC95% 0,60 a 1,23).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Comparação ofatumumab vs dimetilfumarato

Taxa de surtos anualizada

A comparação entre ofatumumab e dimetilfumarato, em relação à medida de resultado taxa de surtos anualizada, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ofatumumab (razão de riscos 0,59; IC95% 0,41 a 0,86).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses (critérios alinhados)

A comparação entre ofatumumab e dimetilfumarato, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,67; IC95% 0,40 a 1,12).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses (critérios alinhados)

A comparação entre ofatumumab e dimetilfumarato, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,64; IC95% 0,34 a 1,19).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

A comparação entre ofatumumab e dimetilfumarato, em relação à medida de resultado descontinuação de tratamento por eventos adversos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,75; IC95% 0,28 a 2,15).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Eventos adversos graves

A comparação entre ofatumumab e dimetilfumarato, em relação à medida de resultado eventos adversos graves, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,63; IC95% 0,37 a 1,12).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Comparação ofatumumab vs ocrelizumab

Taxa de surtos anualizada

A comparação entre ofatumumab e ocrelizumab, em relação à medida de resultado taxa de surtos anualizada, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,89; IC95% 0,61 a 1,37).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses (critérios alinhados)

A comparação entre ofatumumab e ocrelizumab, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,90; IC95% 0,48 a 1,70).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Progressão da incapacidade confirmada aos 6 meses (critérios alinhados)

Kesimpta (Ofatumumab)

A comparação entre ofatumumab e ocrelizumab, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,92; IC95% 0,41 a 2,11).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

A comparação entre ofatumumab e ocrelizumab, em relação à medida de resultado descontinuação de tratamento por eventos adversos, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,81; IC95% 0,26 a 2,75).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Eventos adversos graves

A comparação entre ofatumumab e ocrelizumab, em relação à medida de resultado eventos adversos graves, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,54; IC95% 0,26 a 1,14).

Contudo, a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de os estudos em comparação incluírem uma população mista (previamente tratada e não tratada), não coincidindo com a subpopulação 1.

Doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa, previamente tratados (sub-população 2)

A Comissão considerou que o resultado das comparações nesta subpopulação, pelas suas graves limitações, não eram relevantes para a tomada de decisão. Assim, os resultados destas comparações não são apresentadas.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Em relação às 11 medidas de resultado definidas na matriz de avaliação, apenas existem dados de comparação com os comparadores de interesse, sobre o efeito do tratamento em 4 medidas de resultado: incapacidade por escala validada, taxa de surtos, descontinuação de tratamento por eventos adversos, e eventos adversos graves. Não existem dados comparativos sobre mortalidade, qualidade de vida, gravidade de surtos de EM, sintomas de EM, variação das medidas avaliadas por RM, eventos adversos, e mortalidade por eventos adversos.

Na sub-população 1, ofatumumab mostrou benefício adicional em relação a interferão beta 1b 250 mcg SC uma vez por semana, acetato de glatirâmero, teriflunomida, e dimetilfumarato, não tendo demonstrado benefício adicional em relação a ocrelizumab.

Na sub-população 2 (doentes previamente tratados), a evidência submetida foi considerada não informativa para a tomada de decisão por a maioria dos estudos ter incluído uma população não previamente tratada: os estudos AFFIRM (natalizumab) e ASSESS (fingolimod) não reportam a proporção de doentes tratados; os estudos CAMMS223 e CARE MS (alemtuzumab) incluem uma população naïve (não tratada) e apenas o estudo CARE MS II (alemtuzumab) apresenta uma população com tratamento prévio; o estudo CLARITY (cladribina) inclui uma população 70% não tratada; os estudos FREEDOMS e FREEDMOS II (fingolimod) incluem populações majoritariamente não tratadas (60% e 75%, respetivamente); o estudo OPERA (ocrelizumab) inclui uma população 75% não tratada; e o estudo TRANSFORMS (fingolimod) inclui uma população em que apenas 55% receberam previamente tratamento.

7. Qualidade da evidência submetida

A Comissão considerou as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. A avaliação da qualidade da evidência baseada numa meta-análise em rede, pela sua complexidade, requer métodos específicos de avaliação, que têm em conta o facto de as estimativas para cada par de intervenções poderem ser baseadas em evidência direta e indireta.

Os métodos CiNeMA (Confidence in Network Meta-Analysis) e de análise de limiares (threshold analysis) têm em consideração a natureza mista (direta e indireta) da evidência e incorporam a influência de cada estudo na estimativa final. A qualidade de cada estudo não está diretamente relacionada com a sua contribuição para o resultado final. Por exemplo, um estudo de alta qualidade pode ter pouca influência nas estimativas finais da meta-análise em rede ou vice-versa. Os métodos CiNeMA ou de análise de limiares devem ser usados para descrever a confiança nos resultados das meta-análises em rede.

Kesimpta (Ofatumumab)

O método CiNeMA é implementado usando o software R (package netmeta) pelo que só é aplicável a meta-análises em rede efetuadas usando o método frequentista de Rucker (2012).

A análise de limiares (threshold analysis) quantifica até que ponto a evidência poderia ser alterada (por exemplo devido a ajustamentos de viés ou variação amostral) sem alterar a recomendação, e qual a nova recomendação caso a evidência saia dos limiares calculados.

- A análise de limiares deve ser efetuada para cada estudo incluído na meta-análise, ou para cada efeito relativo calculado pela meta-análise
- A análise de limiares é implementada no software R (nmathresh) e pode ser usada para avaliar análises frequentistas ou Bayesianas.
- O resultado da meta-análise em rede é considerado robusto se for considerado improvável que a evidência possa sair dos limiares calculados; caso contrario, o resultado é sensível a prováveis alterações na evidência.

A análise da certeza da evidência usando esta metodologia é da responsabilidade do TAIM que, no processo submetido, não inclui esta análise

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão avaliou o benefício adicional de ofatumumab “*para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de ofatumumab em duas sub-populações: 1- doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa, não previamente tratados (sub-população 1), em que a intervenção era ofatumumab, e os comparadores eram interferão beta, acetato de glatirâmero, teriflunomida, dimetilfumarato, e ocrelizumab; 2- doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa, previamente tratados (sub-população 2), em que a intervenção era ofatumumab, e os comparadores eram natalizumab, fingolimod, ocrelizumab, cladribina, e alemtuzumab.

Das 11 medidas de resultado definidas na matriz de avaliação, apenas existem dados de comparação com os comparadores de interesse, sobre o efeito do tratamento em 4 medidas de resultado: incapacidade por escala validada, taxa de surtos, descontinuação de tratamento por eventos adversos, e eventos adversos graves. Não

Kesimpta (Ofatumumab)

existem dados comparativos sobre mortalidade, qualidade de vida, gravidade de surtos de EM, sintomas de EM, variação das medidas avaliadas por RM, eventos adversos, e mortalidade por eventos adversos.

Dos 34 estudos identificados na revisão sistemática da literatura, o TAIM excluiu 4 estudos da análise caso-base: o estudo ASSESS foi eliminado por se tratar de um poster, e os estudos ADVANCE e INCOMIN foram eliminados por os resultados não refletirem os resultados da prática clínica. Finalmente, o estudo de Boiko et al foi eliminado por comparar acetato de glatirâmero 20 mg de dois fabricantes diferentes. De salientar que à data de avaliação o estudo ASSESS já se encontra publicado e foi descrito nos pontos 6.35. a 6.40.

O TAIM optou por fazer uma meta-análise global incluindo a população ITT dos estudos. A matriz de avaliação previa a avaliação do efeito do tratamento em duas subpopulações: Doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas, não previamente tratados (subpopulação 1); e doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas, previamente tratados (subpopulação 2). Contudo, o TAIM conduziu uma meta-análise em rede na população global dos estudos que incluiu doentes previamente tratados e doentes não previamente tratados, não permitindo a avaliação do efeito comparativo do tratamento separadamente nas subpopulações 1 e 2. O TAIM avaliou depois a exequibilidade de incluir análises de sensibilidade/subgrupos baseadas no uso prévio de tratamentos modificadores de doença (DMT). Em 8 de 30 estudos incluídos na análise caso-base, não foi possível determinar o uso de DMT prévio (AFFIRM, Calabrese et al, CAMMS223, EVIDENCE, IFNB MS, PRISMS, REGARD, e Sepien et al). Dos restantes 22 estudos, 6 estudos eram em doentes naïves, 1 estudo em doentes experimentados, e 11 estudos incluíam uma população mista (naïves e experimentados). Do total, 13 estudos incluíam uma população naïve ou reportavam resultados para esta subpopulação, e 8 estudos incluíam uma população experimentada ou reportavam resultados para esta subpopulação. Contudo, a rede de evidência estava desconectada, uma vez que os estudos TEMSO e TOWER (teriflunomida) que faziam a ligação de ofatumumab à rede de evidência foram excluídos por incluírem uma população mista definida pelo uso de DMT no período de dois anos antes do estudo. O TAIM considerou que esta definição não era aceitável e não procedeu à meta-análise em rede separadamente para os doentes naïves e experimentados. Contudo, a Comissão considera que as populações dos estudos TOWER e TEMSO são razoavelmente representativas de uma população naïve, sendo aceitável utilizar estes estudos para fazer a ligação dos estudos de ofatumumab à rede de evidência da subpopulação 1 (população naïve).

Contudo, em relação à sub-população 1 (doentes não previamente tratados) os estudos que suportam o efeito dos comparadores selecionados incluem maioritariamente uma população não tratada. Assim, a Comissão considerou que o resultado das comparações nesta subpopulação eram relevantes para a tomada de decisão.

Kesimpta (Ofatumumab)

O mesmo não se verifica em relação à sub-população 2 (doentes previamente tratados) em que a maioria dos estudos também incluiu uma população não previamente tratada: os estudos AFFIRM (natalizumab) e ASSESS (fingolimod) não reportam a proporção de doentes tratados; os estudos CAMMS223 e CARE MS (alemtuzumab) incluem uma população naïve (não tratada) e apenas o estudo CARE MS II (alemtuzumab) apresenta uma população com tratamento prévio; o estudo CLARITY (cladribina) inclui uma população 70% não tratada; os estudos FREEDOMS e FREEDMOS II (fingolimod) incluem populações maioritariamente não tratadas (60% e 75%, respetivamente); o estudo OPERA (ocrelizumab inclui uma população 75% não tratada; e o estudo TRANSFORMS (fingolimod) inclui uma população em que apenas 55% receberam previamente tratamento. A Comissão discutiu este assunto e considerou que o resultado das comparações nesta subpopulação, pelas suas graves limitações, não eram informativas para a tomada de decisão. Assim, os resultados destas comparações não são apresentadas.

Assim, a avaliação desviou-se do previsto na matriz de avaliação nos seguintes aspetos:

- Não foram submetidos dados informativos para a tomada de decisão em relação à **sub-população 2** e, conseqüentemente, o efeito comparativo do tratamento nesta população não foi possível ser avaliado.

Na evidência submetida na sub-população 1, apenas os estudos ASCLEPIOS I e II comparavam diretamente ofatumumab com um dos comparadores de interesse (teriflunomida). Assim, o TAIM procedeu conduziu uma meta-análise em rede tendo as comparações com os outros comparadores selecionados sido obtidas por comparação indireta.

Na sub-população 1, ofatumumab mostrou benefício adicional em relação a interferão beta 1b 250 mcg SC uma vez por semana, acetato de glatirâmico, teriflunomida, e dimetilfumarato, não tendo demonstrado benefício adicional em relação a ocrelizumab.

A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1a 22 mcg SC, em relação à medida de resultado taxa de surtos anualizada, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ofatumumab (razão de riscos 0,43; IC95% 0,30 a 0,66). A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1a 44 mcg SC, em relação à medida de resultado taxa de surtos anualizada, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ofatumumab (razão de riscos 0,48; IC95% 0,35 a 0,68). A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1a 30 mcg IM, em relação à medida de resultado taxa de surtos anualizada, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ofatumumab (razão de riscos 0,38; IC95% 0,27 a 0,53). A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1b 250 mcg SC, em relação à medida de resultado taxa de surtos anualizada, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ofatumumab (razão de riscos 0,44; IC95% 0,31 a 0,63).

Kesimpta (Ofatumumab)

A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1a 22 mcg SC, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,62; IC95% 0,36 a 1,13). A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1a 44 mcg SC, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,67; IC95% 0,39 a 1,15).

A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1a 30 mcg IM, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 3 meses, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ofatumumab (razão de riscos 0,55; IC95% 0,33 a 0,93). A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1b 250 mcg SC, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 3 meses, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ofatumumab (razão de riscos 0,56; IC95% 0,33 a 0,96).

A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1a 44 mcg SC, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,69; IC95% 0,35 a 1,35). A comparação entre ofatumumab e interferão beta 1a 30 mcg IM, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,76; IC95% 0,42 a 1,32).

A comparação entre ofatumumab e acetato de glatirâmero 20 mg SC, em relação à medida de resultado taxa de surtos anualizada, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ofatumumab (razão de riscos 0,48; IC95% 0,35 a 0,68).

A comparação entre ofatumumab e acetato de glatirâmero 20 mg SC, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,57; IC95% 0,35 a 0,94).

A comparação entre ofatumumab e acetato de glatirâmero 20 mg SC, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,56; IC95% 0,29 a 1,05).

A comparação entre ofatumumab e teriflunomida 14 mg, em relação à medida de resultado taxa de surtos anualizada, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ofatumumab (razão de riscos 0,45; IC95% 0,35 a 0,56).

Kesimpta (Ofatumumab)

A comparação entre ofatumumab e teriflunomida 14 mg, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses, mostrou uma diferença com significado estatístico, favorecendo ofatumumab (razão de riscos 0,64; IC95% 0,46 a 0,88).

A comparação entre ofatumumab e teriflunomida 14 mg, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, mostrou uma diferença com significado estatístico, favorecendo ofatumumab (razão de riscos 0,54; IC95% 0,37 a 0,8).

A comparação entre ofatumumab e dimetilfumarato, em relação à medida de resultado taxa de surtos anualizada, mostrou uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo ofatumumab (razão de riscos 0,59; IC95% 0,41 a 0,86).

A comparação entre ofatumumab e dimetilfumarato, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,67; IC95% 0,40 a 1,12).

A comparação entre ofatumumab e dimetilfumarato, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,64; IC95% 0,34 a 1,19).

A comparação entre ofatumumab e ocrelizumab, em relação à medida de resultado taxa de surtos anualizada, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,89; IC95% 0,61 a 1,37).

A comparação entre ofatumumab e ocrelizumab, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,90; IC95% 0,48 a 1,70).

A comparação entre ofatumumab e ocrelizumab, em relação à medida de resultado progressão da incapacidade avaliada aos 6 meses, não mostrou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,92; IC95% 0,41 a 2,11).

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional de ofatumumab “para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas”.

Concluiu-se que, na subpopulação 1, existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável de ofatumumab em comparação interferão beta, acetato de glatirâmero, teriflunomida e dimetilfumarato. Não foi demonstrado benefício adicional em relação a ocrelizumab.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Na sub-população 1, um estudo de comparações diretas e indiretas (meta-análise em rede) entre ofatumumab vs interferão beta, acetato de glatirâmero, teriflunomida, e dimetilfumarato, mostrou diferenças entre grupos de tratamento na taxa de surto anualizada, favorecendo ofatumumab.
- Na sub-população 1, um estudo de comparações diretas e indiretas (meta-análise em rede) entre ofatumumab vs ocrelizumab, não mostrou diferenças entre grupos de tratamento na taxa de surto anualizada. Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.
- Na sub-população 2, não foi possível avaliar como é que ofatumumab se compara com natalizumab, fingolimod, ocrelizumab, cladribina ou alemtuzumab. Assim, não foi demonstrado o benefício adicional de ofatumumab em relação a estes comparadores. Contudo, também aqui a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

A certeza da evidência de meta-análises em rede Bayesianas deve ser avaliada usando a metodologia de análise de limiares, sendo esta avaliação da responsabilidade do TAIM. Como o TAIM não incluiu esta análise no processo submetido, não foi possível avaliar a certeza da evidência.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de custos médios de tratamento a dois anos entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com Kesimpta (ofatumumab) é inferior ao custo da terapêutica com ocrelizumab.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, com melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

Avaliou-se o benefício adicional de ofatumumab “para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla com surtos (EMS) com doença ativa definida por características clínicas ou imagiológicas”.

Concluiu-se que, na subpopulação 1, existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável de ofatumumab em comparação interferão beta, acetato de glatirâmero, teriflunomida e dimetilfumarato. Não foi demonstrado benefício adicional em relação a ocrelizumab.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Na sub-população 1, um estudo de comparações diretas e indiretas (meta-análise em rede) entre ofatumumab vs interferão beta, acetato de glatirâmero, teriflunomida, e dimetilfumarato, mostrou diferenças entre grupos de tratamento na taxa de surto anualizada, favorecendo ofatumumab.
- Na sub-população 1, um estudo de comparações diretas e indiretas (meta-análise em rede) entre ofatumumab vs ocrelizumab, não mostrou diferenças entre grupos de tratamento na taxa de surto anualizada. Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.
- Na sub-população 2, não foi possível avaliar como é que ofatumumab se compara com natalizumab, fingolimod, ocrelizumab, cladribina ou alemtuzumab. Assim, não foi demonstrado o benefício adicional de ofatumumab em relação a estes comparadores. Contudo, também aqui a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

A certeza da evidência de meta-análises em rede Bayesianas deve ser avaliada usando a metodologia de análise de limiares, sendo esta avaliação da responsabilidade do TAIM. Como o TAIM não incluiu esta análise no processo submetido, não foi possível avaliar a certeza da evidência.

O custo da terapêutica com Kesimpta (ofatumumab) é inferior ao custo da terapêutica com ocrelizumab.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, com melhores condições para o SNS.

12. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação de Evidência da CATS. Relatório Farmacoterapêutico. Ofatumumab. INFARMED IP. Versão final. 02/11/2021;
2. Ofatumumab for relapsing multiple sclerosis: network meta-analyses. Global NMA Technical Report. July 27, 2020.